

KONTRASTOVÁ NEFROPATIE

MUDr. Jana Zahálková, Ph.D.

III. interní klinika FN a UP Olomouc

Kontrastová nefropatie vzniká jako komplikace intravaskulárního podání radiokontrastní látky vlivem ischemických změn v ledvinách, přímým poškozením proximálního tubulu či obstrukcí tubulu distálního. Projevuje se přechodnou poruchou funkce ledvin. U diabetiků a pacientů s renální nedostatečností či srdečním selháním je riziko vzniku této komplikace vysoké a může vyústit až v akutní selhání ledvin.

Možnosti prevence kontrastové nefropatie jsou omezené. Základní význam má adekvátní hydratace pacientů jeden den před a po rentgenovém vyšetření a použití co nejmenšího množství neionické, hypoosmolární kontrastní látky. Jako nadějně se jeví podávání N-acetylcysteinu, který blokuje vysoký oxidační stres vyvolaný kontrastní látkou a příznivě ovlivňuje intrarenální hemodynamiku.

Klíčová slova: radiokontrastní látky, kontrastová nefropatie, selhání ledvin, rizikové faktory, oxidační stres, N-acetylcystein.

CONTRAST NEPHROPATHY

Contrast nephropathy develops as a complication of intravascular application of radiocontrast agent due to renal ischemic changes, by direct injury of proximal tubule or obstruction of the distal one. Transient dysfunction of kidneys is demonstrated. In diabetics and patients with renal insufficiency or heart failure the risk of this complication is very high and can lead into acute kidney failure.

Preventive possibilities of contrast nephropathy are limited. Appropriate hydration one day before and the day following the radiocontrast exam is of main importance and using as small amount of contrast agent as possible, as well. The use of N-acetylcystein blocking the oxidant stress and having a positive effect on renal haemodynamic appears to be effective.

Key words: radiocontrast agents, contrast nephropathy, kidney failure, risk factors, oxidant stress, N-acetylcystein.

Úvod

Porucha funkce ledvin vzniká v souvislosti s parenterálním podáním jodované radiokontrastní látky bývá většinou přechodného rázu. U rizikových pacientů může ale vyústit až v selhání ledvin s nepříznivým ovlivněním další prognózy těchto nemocných (14).

I přes lepší kvalitu dnešních radiodiagnostik se této komplikaci ani v budoucnu úplně nevyhne. Na radiologických a kardiologických pracovištích jsou stále častěji řešeny složité kardiovaskulární poruchy, kterých přibývá díky prodlužujícímu se věku populace. Stoupá výskyt diabetu a renální nedostatečnosti jako nezávislých rizikových faktorů kardiovaskulárních příhod, přičemž tyto stavy samy o sobě zvyšují incidenci kontrastové nefropatie (3, 12). Nemalou úlohu při vzniku této komplikace hrají též omezené možnosti její prevence.

Vlastnosti kontrastní látky

Vztah ke kontrastové nefropatii (KN) mají hydrosolubilní nefrotropní jodované radiokontrastní látky určené k parenterální aplikaci. Po intravaskulárním podání klesá rychle koncentrace v krvi během prvních 30 minut, vazba na proteiny je zanedbatelná a kontrastní látka (KL) je vylučována glomerulární filtrací. Při normální funkci ledvin je průměrný poločas eliminace jedna až dvě hodiny.

Kvalitu KL ovlivňují její fyzikálně-chemické vlastnosti, především osmolalita (290 do 2000 mOsm/kg) a ionizace, přehřívání látky na teplotu těla snižuje její viskozitu (20). Kvalitní jsou KL ne-

ionické, s nízkou osmolaritou (350–700 mOsm/kg) nebo izoosmolární (290 mOsm/kg).

Porucha funkce ledvin vzniká po aplikaci kontrastu je na dávce závislá. Incidence KN roste při množství KL nad 140 ml podané pacientovi s normální, resp. lehce zvýšenou sérovou hodnotou kreatininu (1). Ale u diabetika s kreatininiemi 440 $\mu\text{mol/l}$ stoupá významně riziko KN již po 20–30 ml (12). Nepříznivě působí též krátký časový interval v případě opakovaného radiokontrastního vyšetření.

Definice a výskyt kontrastové nefropatie

Kontrastová nefropatie je definována jako kontrastní látkou indukovaný pokles renálních funkcí, vyjádřený vzestupem sérového kreatininu o více než 44 $\mu\text{mol/l}$ nebo o více než 25 % proti výchozí hodnotě, k němuž došlo v průběhu 48 hodin po parenterálním podání KL, přičemž pokles funkce ledvin nemůžeme vysvětlit jiným způsobem (4).

Incidence KN udávaná v písemnictví kolísá v širokém rozmezí od 1 do 50 % podle skupin nemocných, u nichž byla tato nefropatie posuzována. Její výskyt a závažnost je ovlivněna nejen kvalitou a množstvím KL, ale zejména současnou přítomností rizikových faktorů ze strany nemocného, jako je renální insuficience, diabetes mellitus a srdeční selhání. Dehydratace pacienta a užívání rizikové medikace, především nesteroidní antirevmatika a dipyridamol, jsou další faktory ovlivňující nepříznivě intrarenální hemodynamiku a tím i vznik KN (2, 22). Diabetikům

léčeným metforminem by měla být před kontrastním vyšetřením léčba upravena pro zvýšené riziko laktátové acidózy vznikající při současném působení obou látek (22).

U pacientů s normální funkcí ledvin a nízkou komorbiditou se incidence KN pohybuje mezi 1–3 % a průběh bývá benigní (17). U rizikových nemocných je incidence vysoká (30–50 %) a v 10–25 % případů je podání KL provázeno rozvojem akutního selhání ledvin s potřebou dialyzační léčby (9, 14, 18). Mnozí z těchto pacientů zůstávají následně odkázáni na dlouhodobou náhradu funkce ledvin.

Klinický obraz

Průběh KN je většinou asymptomatický a diagnóza vzniká na základě laboratorních vyšetření, kterými prokážeme lehké abnormality močového nálezu a poruchu funkce ledvin. V moči nacházíme minimální selektivní proteinurii (zvýšené ztráty alfa 1 makroglobulinu, beta 2 mikroglobulinu), enzymurii (N-acetylglukosaminidázu, alaninaminopeptidázu), někdy přítomnost granulárních válců jako známku tubulárního poškození, močový nález může být ale též zcela normální. Zvyklou laboratorní diagnostikou (clearance endogenního kreatininu, sérový kreatinin a cystatin C) zjišťujeme různý stupeň renální nedostatečnosti. Během prvních dvou až tří dní po aplikaci KL stoupá sérový kreatinin o 25 %, někdy až o 50 % proti hodnotě před kontrastním vyšetřením, přičemž k maximálnímu vzestupu dochází mezi 5. až 6. dnem. Do dvou týdnů se kreatininemie vrací obvykle k bazálním hodnotám (5, 6).

Dojde-li k akutnímu renálnímu selhání, jde o závažný stav, kdy se klinický obraz daný základním onemocněním, pro něž je kontrastní vyšetření indikováno, modifikuje příznaky a komplikacemi, které selhání ledvin zvykle provázejí. Nepříznivá prognóza byla popsána četnými autory hlavně u pacientů se vstupní renální nedostatečností, kteří podstoupili kontrastní vyšetření a intervenci na koronárním řečišti. I přes zvládnutí akutního selhání ledvin za podpory eliminačních metod měli tito nemocní nejen významně vyšší úmrtnost již během hospitalizace, ale klesalo i jejich následné několikaleté přežití ve srovnání s pacienty, u nichž k této komplikaci nedošlo (14).

U některých nemocných, kteří absolvovali zcela nekomplikované radioktrastní vyšetření, se může objevit falešně pozitivní výsledek při hodnocení proteinurie (16). Příčina tohoto jevu nebyla dosud objasněna.

Diferenciální diagnóza

V souvislosti s radioktrastním vyšetřením kardiiovaskulárního aparátu může dojít k renální nedostatečnosti i při ateroembolizaci ledvin v důsledku mikroembolizací precipitátů cholesterolu po mechanickém poškození cévní stěny. Ateroembolizační syndrom se vyznačuje kromě přítomnosti dalších známek systémové embolizace též nálezem přechodné eosinofilie a hypokomplementemie. Insuficience ledvin se objevuje většinou až v delším časovém odstupu několika dnů až týdnů a úprava renálních funkcí bývá zdlouhavá a mnohdy neúplná (19, 22). Podání KL může výjimečně indukovat vznik alergické intersticiální nefritidy (22). Její diagnostika, průběh a léčba se neliší od stavu, kdy bylo toto onemocnění vyvoláno jiným podnětem.

Patofyziologie KN

Přesný mechanismus vzniku KN není znám a vysvětluje se působením procesů komplexní povahy. Podání KL indukují v ledvině mnohočetné nespecifické cévní a tubulární reakce, jejichž výsledkem je renální hypoxie a poškození tubulárních buněk. Významně se zvyšuje tvorba volných kyslíkových radikálů a dochází k vyplavení vazokonstrikčních mediátorů s následnou redistribucí krevního oběhu ledviny za preference kůry a hypoperfuze dřeně. Endoteliální poškození a zvýšené uvolňování mediátorů zánětu potencuje oxidační a vazokonstrikční mechanismy. Hypoxické poškození S3 segmentu proximálního tubulu a tlusté části vzestupného raménka Henleho kličky je provázeno významnou tubulární dysfunkcí a následně též strukturálními změnami buněk proximálního tubulu. Renální vazokonstrikce, zvýrazněná tubuloglomerulární zpětná vazba a tubulární obstrukce vzniklá v důsledku nekrózy a odlučování tubulárních buněk za tvorby válců jsou základní příčiny klesající glomerulární filtrace (6, 22).

K výraznému uplatnění těchto mechanismů predisponující především stavy se sníženým prokrvením ledvin, jako jsou dehydratace, kongestivní srdeční selhání, významná renovaskulární choroba nebo ztráta funkčních nefronů při renální nedostatečnosti. U diabetiků se předpokládá určitá přehnaná renovaskulární reaktivita jak na vazokonstrikční, tak dilatační podněty (25).

Vysoké riziko vzniku KN u nemocných s mnohotným myelomem je připisováno většímu podílu tubulární obstrukce. V prvních hodinách po podání KL se zvyšuje exkrece urátů, dochází k interakci KL s lehkými řetězci imunoglobulinů, které byly filtrovány přes glomerulární membránu a spolu s Tamm-Horsfallovým glykoproteinem jsou vytvářeny intratubulární precipitáty v distálním tubulu (13).

Prevence kontrastové nefropatie

Vzhledem k tomu, že neexistuje specifická léčba vzniklého poškození ledvin, má základní význam prevence vzniku této komplikace. V algoritmu preventivních opatření (23, 24) je kladen důraz především na rozpoznání pacientů s vysokým rizikem (tabulka 1). U nich je nezbytné před radioktrastním vyšetřením vysadit rizikovou medikaci, pokud možno přerušit alespoň krátkodobě diuretickou léčbu a dbát na adekvátní hydrataci. Po ukončeném vyšetření je třeba přesně monitorovat bilanci tekutin a sledovat dynamiku laboratorních parametrů (tabulka 2).

V experimentu byly s jistým úspěchem zkoušeny další postupy, které ovšem po zavedení do běžné klinické praxe selhávaly. Ani potenciace diurézy manitem a furosemidem, stejně jako použití látek modifikujících vazokonstrikci (prostaglandin E1, dopamin, atriální natriuretický faktor, theophyllin, nifedipin, kaptopril) nepřinesly snížení výskytu KN.

Jako nadějně se jeví i použití fenoldopamu či acetylcysteinu.

Přínos fenoldopamu jako selektivního agonisty A1 dopaminergních receptorů byl hodnocen v prospektivní randomizované studii CONTRAST (10) s 315 pacienty, kteří podstoupili kontrastní kardiiovaskulární vyšetření a jejichž průměrná bazální funkce ledvin byla na úrovni sérového kreatininu 159 $\mu\text{mol/l}$. Ve skupině nemocných, kterým byl fenoldopam podáván, nedošlo ke snížení incidence KN (34% vs 30%) ve srovnání s kontrolní skupinou bez této prevence.

Tabulka 1. Pacienti s vysokým rizikem KN (podle 23, 24)

$C_{\text{kr}} < 0,4 \text{ ml/s}$ nebo s-kreatinin $> 300 \mu\text{mol/l}$

$C_{\text{kr}} 0,8\text{--}0,4 \text{ ml/s}$ nebo s-kreatinin $150\text{--}300 \mu\text{mol/l}$ + další rizikové faktory:

- diabetes mellitus
- stp. recentní aplikaci KL
- předpokládané podání velkého množství KL
- kongestivní srdeční selhání

Příznivý účinek acetylcysteinu, popsáný u infarktu myokardu nebo při parenterálním podávání železa, byl podnětem k jeho užívání i v prevenci KN. Protektivní působení N-acetylcysteinu (NAC) je připisováno schopnosti vychytávat volné kyslíkové radikály, jeho přidatnému vazodilatačnímu účinku a vlastnosti chránit buňky před reperfučním poškozením, čímž by mohl NAC zasáhnout pozitivně i do mechanismu vzniku KN (7).

Jasnější doklad o pozitivním vlivu NAC přinesl Drager (8). Po podání KL popsal výrazné zvýšení močových F2 izoprostanů jako známky vysokého oxidačního stresu, které bylo blokováno ve skupině pacientů léčených preventivně NAC. U těchto nemocných byla též významně nižší koncentrace α -glutathion-S-transferázy v moči, odrážející závažnost poškození tubulárního systému ledviny.

Ne všechny výsledky prací posledních let vyznívají ale ve vztahu k preventivnímu působení NAC jednoznačně pozitivně. Příčinou jsou pravděpodobně rozdíly v bazální funkci ledvin sledovaných pacientů. Alonso (1) hodnotil v metaanalýze osm studií, kterých se zúčastnilo celkem 885 pacientů se vstupní kreatininem pohybující se mezi $115\text{--}248 \mu\text{mol/l}$ a kterým bylo v rámci radioktrastního vyšetření aplikováno mezi $75\text{--}227 \text{ ml}$ neionické, nízkosmolární KL. Pět z těchto osmi studií považuje ve svém závěru NAC za účinný v prevenci KN (tabulka 3). Jako rizikové množství KL se jeví 140 a více ml , nižší incidence KN byla naopak pozorována u nemocných, kteří měli před podáním KL sérový kreatinin pod $168 \mu\text{mol/l}$.

Minimum nežádoucích účinků, doklady o jeho příznivém působení a nízká cena jsou

Tabulka 2. Algoritmus prevence KN (podle 23, 24)

Identifikace pacientů s vysokým rizikem KN
↓
U těchto pacientů zvážit indikaci kontrastního vyšetření, resp. jeho opakování
↓
Pokud je užití KL indikováno:
• vysadit nesteroidní antirevmatika, dipyrídamol, metformin 48–72 hodin před podáním KL
• vysadit diuretika 24 hodin před podáním KL
• hydratovat pacienta před, během a po vyšetření s KL (NaCl 0,9% 1–1,5 ml/kg hmotnosti/hod. během 12 hodin před vyšetřením a po dobu 12–24 hodin po vyšetření)
• použít neionickou, nízkosmolární nebo izosmolární KL
• minimalizovat množství podané KL
• po radioktrastním vyšetření monitorovat diurézu, aby pacient dosáhl hodinové diurézy nad 125 ml za pozitivní bilanci tekutin
• po vyšetření monitorovat s-ureu a s-kreatinin po dobu 24–48 hodin, při vzestupu dusíkatých látek pokračovat v hydrataci a sledování parametrů do normalizace stavu
• pokud možno, ponechat odstup od dalšího podání KL alespoň 5 dní

Tabulka 3. Preventivní podávání N-acetylcysteinu (upraveno podle 1)

Počet pacientů v 8 studiích	885 (444 – NAC, 441 – kontroly)
Průměrný věk pacientů	64–71 roků
Vstupní s-kreatinin	115–248 $\mu\text{mol/l}$
Diabetes mellitus	32–64 %
Množství kontrastní látky (neionická, nízkosmolární)	75–227 ml
Preventivní podávání NAC:	
NaCl 0,45% (0,9%) 1 ml/kg/hod. po dobu 12 hod. před + 12 hod. po KL	
+ NAC: nejčastěji 2 dny 2 x 600mg p.os	
nebo 1200 mg před + 3. hodinu po KL	
150 mg/kg i.v. 30 min. před KL + 50 mg/kg i.v. 4 hod. po KL	
(KN vznikla u 35 pacientů ze 444)	
Kontrolní soubory:	
NaCl 0,45% (0,9%) 1 ml/kg/hod. po dobu 12 hod. před + 12 hod. po KL	
(KN vznikla u 82 pacientů ze 441)	

důvody, proč je NAC v prevenci KN v současnosti doporučován. Nejčastěji bývá podáván po dobu dvou dnů v dávce 2 x 600 mg denně a pokud možno, je vhodné zahájit léčbu jeden den před podáním KL.

Dostatečná hydratace nemocných je základním opatřením, kterému musí být věnována náležitá pozornost a o jehož významu není pochyb. V praxi se ale často setkáváme s opakem, zvláště u plánovaných vyšetření, kdy bývají pacienti při několikahodinovém předchozím lačnění ohroženi současnou dehydratací. Především u rizikových nemocných je nezbytné dodržet doporučené podávání 0,45% nebo 0,9% roztoku chloridu sodného v minimálním množství 1 ml/kg/hodinu po dobu 12 hodin před a po vyšetření.

Merten navrhuje nahradit roztok chloridu sodného bikarbonátem sodným. Alkalizace tubulární tekutiny by podle jeho výsledků (14) mohla inhibovat zvýšenou tvorbu kyslíkových radikálů, k níž dochází v kyselém prostředí tubulární moče.

KN a eliminační metody

V souvislosti s radiokontrastním vyšetřením by extrakorporální eliminační metody mohly být teoreticky použity jednak v prevenci KN, jednak při léčbě následně vzniklého selhání ledvin.

Při posuzování možnosti preventivního odstranění KL z cirkulace je třeba vzít v úvahu nejen fyzikálně-chemické vlastnosti KL, ale též eliminační charakteristiky jednotlivých druhů dialyzačních membrán. Schindler (21) porovnával eliminační kapacitu jednorázového užití hemofanu při hemodialýze (HD) a polyamidové membrány při hemodiafiltraci (HDF) a hemofiltraci (HF) pro neionické, hypoosmolární KL o mol. hmotnosti 777 a 791 D. V průběhu HDF došlo ve srovnání s ostatními metodami k signifikantně vyšší clearanci i extrakci KL, přičemž průměrný poločas eliminace byl 95 ± 25 minut. K odstranění KL z oběhu by pravděpodobně byla tedy nejvhodnější hemodiafiltrace, musela by být ale použita

bezprostředně po radiokontrastním vyšetření. Při hodnocení vlivu eliminačních metod na incidence KN nebyl ale prokázán jejich příznivý účinek (11), a proto tedy v současnosti žádná z metod očistování krve není v prevenci KN jednoznačně doporučována.

Literatura

- Alonso A, Lau J, Bertrand LJ, et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kid Dis* 2004; 43, 1: 1–9.
- Andreucci VE, Fuiano G, Russo D, et al. Vasomotor nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13 (Suppl. 7) 7–24.
- Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kid Int* 1992; 41: 1274–1279.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331, 21: 1449–1450.
- Berns AS. Nephrology forum: Nephrotoxicity of contrast media. *Kid Int* 1989; 36: 730–740.
- Deray G. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14: 2602–2606.
- Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 1803–1807.
- Fung JWH, Szeto CC, Chan WWM, et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: A randomized trial. *Am J Kid Dis* 2004; 43, 5: 801–808.
- Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *Am Coll Cardiol* 2000; 36, 5: 1542–1548.
- Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H et al. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast-associated nephropathy. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 591–596.
- Lehnert T, Keller E, Gondolf K, et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 358–362.
- Manske CL, Sprafka JM, Strong JH, et al. Contrast hepatopathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–620.
- McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519–521.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103, 5: 368–375.
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA* 2004; 291, 19: 2328–2334.
- Morcos SK, El-Nahas AM, Brown P, et al. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ* 1992; 305: 29.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1980; 150, 6: 1237–1242.
- Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review. *Am J Kid Dis* 1994; 24: 713–727.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kid Int* 1995; 47: 254–261.
- Schindler R, Stahl C, Venz S, et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Dial Nephrol Transpl* 2001; 16: 1471–1474.
- Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kid Int* 1998; 53: 230–242.
- Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, et al. Kontrastová nefropatie a možnosti její prevence. *Vnitř Lék* 2003; 49, 2: 127–133.
- Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: Identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3–9.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kid Int* 1994; 45: 259–265.

Hemodialýza není k eliminaci KL indikována ani u pacientů, kteří v rámci svého pravidelného dialyzačního léčení podstoupili radiokontrastní vyšetření nebo revaskularizační výkon.

Tam, kde řešíme eliminačními metodami následky selhání ledvin v rámci manifestní kontrastové nefropatie, provádíme standardní hemodialýzu ve zvyklém režimu.

Závěr

I v budoucí klinické praxi musíme počítat s nežádoucím účinkem intravaskulárně podané jodované KL na funkci ledvin, a to zvláště u nemocných s vysokou rizikovou komorbiditou. Klíčový je důraz na prevenci vzniku kontrastové nefropatie. Je nezbytné znát před vyšetřením výchozí hodnotu dusíkatých látek, adekvátně pacienta hydratovat, zahájit preventivní farmakologická opatření a informovat radiologa a kardiologa o velikosti rizika vzniku této komplikace. Následně musí být pacient řádně monitorován a v případě manifestace KN zahajujeme standardní léčbu renální insuficience či selhání ledvin.